ÜBER DIE WIRKUNG VERSCHIEDENER ANTIBIOTICA AUF DAS PHAGOZYTOSEVERMÖGEN VON MEERSCHWEINCHENLEUKOZYTEN

Horst Bendel

196 s.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

AUS DER KINDERPOLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. G. Weber

Über die Wirkung verschiedener Antibiotica auf das Phagozytosevermögen von Meerschweinchenleukozyten

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Horst Bendel
aus
Tetschen

München 1965

ertations-Druckerei Charlotte Schön, München 23, Belgradstr. 11, Tel. 361402

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doz. Dr. K. Stehr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Weber

Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündlichen Prüfung 1. 6. 1965

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	5
A. Bedeutung der Phagozytose für die Therapie bakterieller Infektionen mit Antibiotica (Literaturübersicht)	7
I. Beschreibung der verwendeten Antibiotica	7
1. Penicilline	7
a) Penicillin-G-Natriumsalz	8
b) Ampicillin, Propicillin, Oxacillin	8
2. Tetracycline	11
3. Chloramphenicol	12
4. Neomycin	14
5. Paromomycin	15
6. Polymyxin-B	16
7. Colistin	16
II. Die Einwirkung von Antibiotica auf die Phagozytose	18
B. Material und Methodik	20
I. Vorbemerkungen zur Methodik	20
II. Phagozytoseobjekt	21
III. Gewinnung und Aufbewahrung des Immunserum	22
IV. Leukozytengewinnung	23
V. Versuchsanordnung	24
1. Vorversuch mit Kaninchennormalserum und O-Immunserum	24
2. Phagozytoseversuche mit verschiedenen Antibiotica in Gegenwart von O-Immunserum	26
VI. Bewertung der Versuchsergebnisse	47
VII. Mikrophotographische Bilder von Phagozytosevorgängen.	50

Seite

C. Ergebnisse 53

I. Die Beeinflussung der Phagozytose durch die einzelnen Antibiotica in Abhängigkeit von Zeit und Konzentration 53

II. Die mittlere Phagozytoseaktivität zu verschiedenen Versuchszeiten 75

D. Diskussion der Ergebnisse 76

E. Zusammenfassung 78

F. Literaturverzeichnis 80

G. Lebenslauf

Einleitung

Die Fähigkeit, als Makroorganismus der ständigen Invasion zahlloser Mikroben wirksame Abwehrkräfte entgegenzusetzen, ist eine notwendige und wesentliche Lebensleistung des menschlichen Körpers.

Einer der wichtigsten Schutzmechanismen des Körpers gegenüber bakteriellen Infektionen ist die Phagozytosefunktion gewisser Körperzellen, die teilweise auch bei der Bildung humoraler Abwehrstoffe beteiligt sind, und darum gleichzeitig die Grundlage der humoralen Immunität bilden. Die Bedeutung der Phagozytose in diesem Sinne wurde bereits in der vorbakteriellen Ära durch die Untersuchungen von HOFFMANN und RECKLINGHAUSEN (22), sowie von PONFICK (46) erkannt.

Die Zellen des Reticulo-endothelialen Systems (ASCHOFF (1)), die wir vorwiegend in den Organen Leber, Knochenmark und Milz finden, bilden das Kernstück der zellulären Abwehr und der Beseitigung eingedrungener Erreger. Es können sich aber auch andere mesenchymale Zellen als Phagozyten betätigen, wie Lymphozyten und Plasmazellen. Während allgemein die polymorphkernigen Leukozyten als Mikrophagen bezeichnet werden, sind die sessilen Histiozyten als Makrophagen einzuordnen. Diese Mikro- bzw. Makrophagen können Bakterien und andere korpuskuläre Substanzen in ihrem Zytoplasma einschließen und auflösen (METSCHNIKOFF (39)), wobei grundsätzlich kein Unterschied in der Beseitigung von unbelebten oder belebten Parti-

keln besteht.

Innerhalb der zellulären Abwehr ist den polymorphkernigen Leukozyten eine besondere Bedeutung als Transportorgan zuerkannt worden, da sie die lebenden Erreger in der Blutbahn oder im Gewebe phagozytieren, um dann anschließend selbst in Leber und Milz von den sessilen Histiozyten phagozytiert zu werden (DUDGEON und GOADBY (9)). Aber nicht in allen Fällen bedeutet die Phagozytose der Erreger zugleich ihre Vernichtung (MARTIN und CHAUDHURI (37); ROBINEAUX (50); WILSON (62)), da sie intrazellulär für unterschiedlich lange Zeiten überleben und vermehrungstüchtig bleiben können. Durch Zerfall der Phagozyten werden sie unter Umständen wieder freigesetzt und dadurch erste Erreger eines Infektrecidivs.

Die Tätigkeit der Phagozyten wird durch unspezifische humorale Abwehrstoffe unterstützt, indem sie die Bakterienoberfläche verändern und dadurch den Phagozyten bessere Angriffs- und Haftmöglichkeiten verschaffen. Diese sogenannten bacteriziden Proteine enthalten außer Komplement noch Opsonine, Alexine, Leukine und α-Lysine und gehören zu den Globulinen, deren Verminderung eine erhöhte Infektanfälligkeit des Organismus zur Folge hat. So konnte in früheren Untersuchungen von STEHR (56) nachgewiesen werden, daß die Phagozytose von Salmonella paratyphi B in Gegenwart spezifischer Immunseren beschleunigt abläuft. Weiterhin können zahlreiche therapeutisch verwendete Substanzen wie Sulfanilamide und Antibiotica durch Änderung der mesenchymalen Reaktionsbereitschaft die Antikörperbildung und die Phagozytose beein-

flussen. Gerade die zunehmende Verwendung von Antibiotica mit vorwiegend bakteriostatischer Wirkung und ihre Verabreichung in hohen Dosen, wie sie besonders in jüngster Zeit bei den Penicillinen geübt wurde, läßt die Frage stellen, inwieweit diese in erster Linie antibakteriell wirkenden Stoffe auch eine Änderung der Phagozytoseleistung der Leukozyten herbeiführen können.

In dieser Arbeit wurde daher versucht, in Phagozytoseversuchen zu klären, ob sich in Gegenwart von gebräuchlichen Antibiotica in therapeutischen Konzentrationen Unterschiede in der Phagozytoseleistung von Leukozyten nachweisen lassen.

A. Bedeutung der Phagozytose für die Therapie bakterieller Infektionen mit Antibiotica (Literaturübersicht)

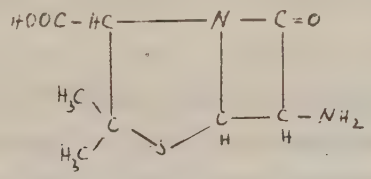
I. Beschreibung der verwendeten Antibiotica

1. Penicilline

Über diese, aus verschiedenen Schimmelpilzarten (Penicillium notatum, Penicillium chrysogenum u.a.) gewonnene Substanz wurde erstmals 1929 von dem Londoner Bakteriologen ALEXANDER FLEMING (16) berichtet, jedoch erst dem Arbeitskreis um FLOREY (17) war der weltweite Erfolg dieses Antibioticums beschieden. Zunächst waren es Gemische der Penicilline F, Dihydro-F, G, X und K (nach amerikanischer Nomenklatur) von denen man jedoch bald das am therapeutisch wertvollste Benzylpenicillin, das Penicillin-G, isolieren konnte.

1959 gelang BATCHELOR und Mitarbeitern (2) die mikrobiolo-

gische Gewinnung der 6-Amino-penicillansäure mit folgender Strukturformel (Abb. 1) als Grundlage aller bisher bekannten Penicilline, die sich als identisch mit dem "Penicin" (SACHAGUCHI und MURAO, 1950 (54)) und dem "Penicillin-Nucleus" (KATO, 1953 (24)) erwies.



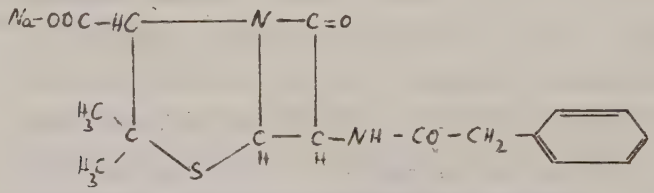
6-AMINO-PENICILLANSÄURE

Abb. 1 Strukturformel der 6-Amino-Penicillansäure

Von diesem Penicillinkern ausgehend wurden hunderte semisynthetische Penicilline gewonnen, von denen wir die klinisch bewährten Penicilline Penicillin-G, Ampicillin (WZ Binotal), Propicillin (WZ Baycillin) und Oxacillin (WZ Stapenor) für unsere Versuchsreihen wählten.

a) Penicillin-G-Natriumsalz

Diese gut wasserlösliche, im Submersverfahren aus Stammen von Penicillium chrysogenum gewonnene Substanz hat folgende Strukturformel:



Natriumsalz der 6-(PHENYLACETYL-AMINO)-PENICILLANSÄURE

Abb. 2 Strukturformel des Penicillin-G-Na.

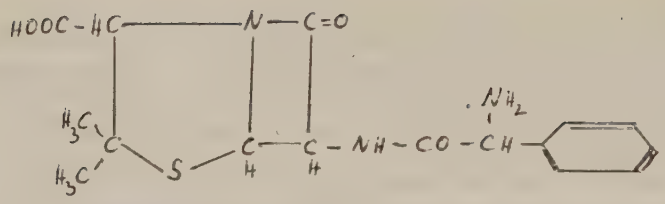
Die Wirkungsweise ist je nach Konzentration eine bakteriostatische bis bakterizide, wobei Erreger in der Vermehrungsphase eine besonders starke Hemmung erfahren, da Penicillin in anabole Stoffwechselvorgänge der Mikroorganismen eingreift. Bei Enterobactericaen und Influenzabakterien treten typische teilungsgehemmte Schädigungsformen auf (RAETTIG und BUSE (48)).

Inaktivierend auf Penicillin wirken insbesondere Staphylokokken-Penicillinase, außerdem Schwermetallionen, primäre Amine und primäre Alkohole, um nur einige dieser Stoffe zu nennen. Die Resistenzentwicklung der meisten gramnegativen Bakterien gegenüber Penicillin erfolgt verhältnismäßig rasch PRESINGER (47)).

Penicillin-G besitzt ein weites Wirkungsspektrum mit Schwerpunkt auf grampositiven und gramnegativen Kokken, sowie grampositiven Bakterien und Bazillen. Bei unseren Versuchen verwendeten wir Penicillin-G-Natriumsalz (Hersteller: Fa. Hoechst, Frankfurt).

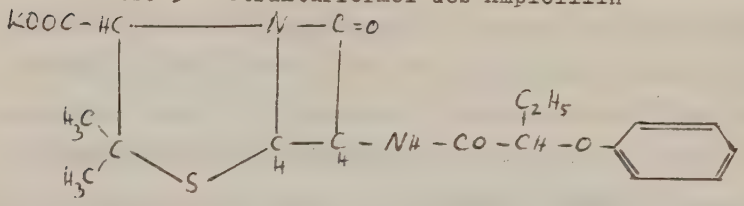
b) <u>Ampicillin (WZ Binotal), Propicillin (WZ Baycillin) und Oxacillin (WZ Stapenor)</u>

Es handelt sich hier um halbsynthetisch gewonnene, magensäurebeständige Derivate der 6-Amino-penicillansäure, die ebenso wie das Penicillin bereits in den oberen Darmabschnitten rasch und vollständig resorbiert werden. Sie haben folgende Konstitution:



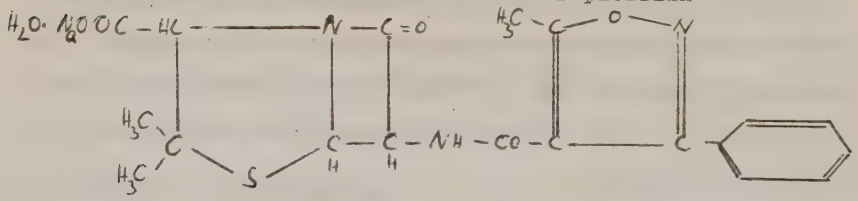
AMPICILLIN D(-)-α-Amino-benzylpenicillin

Abb. 3 Strukturformel des Ampicillin



PROPICILLIN α-Phenoxy-n-propyl-penicillin-Kalium

Abb. 4 Strukturformel des Propicillin



OXACILLIN 5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolyl-penicillin-Natrium-monohydrat

Abb. 5 Strukturformel des Oxacillin

Ampicillin ist ein Breitspektrum-Penicillin, das auch auf gramnegative Stäbchen bakterizid wirkt, wird jedoch durch Staphylokokken-Penicillinase ebenso rasch gespalten wie Penicillin-G. Eine Wirkung auf penicillinresistente Staphylokokken ist deshalb nicht zu erwarten.

Propicillin hat den Vorteil, aufgrund seiner größeren Pe-

nicillinasefestigkeit auf leicht- bis mittelresistente Staphylokokken zu wirken.

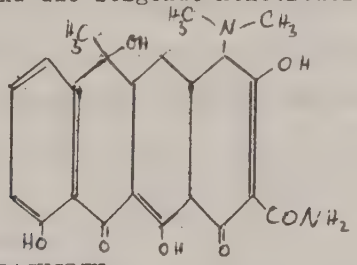
Oxacillin vermag je nach Konzentration bakteriostatisch und bakterizid zu wirken und ist penicillinasefest, sodaß ihm besondere Bedeutung bei der Bekämpfung penicillinresistenter Staphylokokken zukommt.

Wir verwendeten die drei letztgenannten Penicilline in kristalliner Form (Hersteller: Fa. Bayer, Leverkusen).

2. Tetracycline

Unter dieser Gruppe von Antibiotica faßt man vier verschiedene kristalline, lichtempfindliche, amphotere Substanzen zusammen, deren gemeinsames Grundgerüst das Tetracyclin - ein Hydronaphtacen - bildet.

Von DUGGAR (10) wurde 1948 erstmals das Chlortetracyclin (WZ Aureomycin) aus Kulturfiltraten des Streptomyces aureofaciens gewonnen und 1950 gelang es FINLAY und Mitarbeitern (15), aus dem Streptomyces rimosus das Oxytetracyclin (WZ Teramycin) zu isolieren. 1952 wurde durch STEPHENS und Mitarbeiter (58) die enge Verwandtschaft dieser Antibiotica bestätigt und die folgende Konstitution geklärt



TETRACYCLIN

Abb. 6 Strukturformel des Tetracyclin

Änderungen dieser Strukturformel - andere Streptomyces-arten erlaubten die direkte Gewinnung von Tetracyclin-führten zur Herstellung von Dimethylchlortetracyclin (WZ Ledermycin) und des Pyrolidino-methyl-tetracyclins.

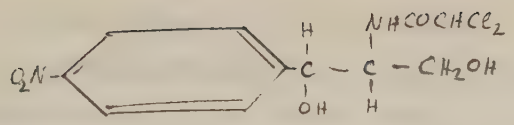
Tetracycline hemmen grampositive und gramnegative Keime und wirken in niederen und mittleren Konzentrationen vorwiegend bakteriostatisch, in hohen Dosen baktericid (FINLAND und Mitarbeiter (14); LONG (36)).

Eine sekundäre Resistenzentwicklung tritt langsam und meist erst nach häufigerem und längerem Gebrauch auf. Sie ist reversivel und verliert sich bei gramnegativen Keimen (E. coli) im tetracyclinfreien Milieu schon nach ca. lo Passagen (STEHR (57)).

Bei den Versuchen verwendeten wir Tetracyclinhydrochlorid (WZ Tetracyn), das uns als kristalline Substanz in Ampullen zur Verfügung stand (Hersteller: Chas. Pfizer, New York).

3. Chloramphenicol

Die neutrale, in farblosen Platten oder Nadeln kristallisierende Substanz wurde aus dem Kulturfiltrat von Streptomyces venezuelae isoliert und 1947 von EHRLICH und Mitarbeitern (11) erstmals beschrieben. Heute wird Chloramphenicol synthetisch hergestellt (BÜCHI und PERLIA (6)), die chemische Konstitution klärten REBSTOCK und Mitarbeiter (49)) (s.Abb. 7).



CHLORAMPHENICOL

Abb. 7 Strukturformel des Chloramphenicol

Die Substanz ist optisch aktiv, jedoch ist nur die linksdrehende D(-)-threo-Form biologisch wirksam. Chloramphenicol ist in trockener Form und bei diffusem Licht sehr stabil aber schlecht wasserlöslich und wird enteral resorbiert und reichert sich in Leber und Nieren an, worauf seine gute Wirkung bei Enteritiden beruhen dürfte (WOODWARD und Mitarbeiter (63)).

Wesentlicher Bestandteil dieses, den Ephedrinen verwandten Stoffes ist der nitrierte Benzolring, der für die unerwünschten cytopenischen Krisen bei Chloramphenicoltherapie verantwortlich zu sein scheint (OCKLITZ und SCHMIDT (45)).

Das antimikrobielle Spektrum reicht über grampositive und gramnegative Bakterien und Kokken einschließlich penicillinresistenter Staphylokokkenstämme, mit dem Schwerpunkt auf der gramnegativen Seite. Es wirkt nach Untersuchungen von KNOTHE und BUTENBERG (26), sowie LOMMEL (35) vorwiegend bakteriostatisch und nur in hohen Dosen baktericid auf Shigellen und bei Sporenbildnern der Subtilisgruppe (FASSIN und Mitarbeiter (12)).

Wir verwendeten bei den Versuchen Chloramphenicol-Reinsub-

stanz für Testzwecke; 20 mg gelöst in 10 ml Propandiol in Ampullen (WZ Paraxin, Hersteller: Fa. Boehringer & Söhne, Mannheim).

4. Neomycin

Dieses 1949 von WAKSMAN und LECHEVALIER (60) aus dem Kulturfiltrat von Streptomyces fradiae isolierte Antibioticum besteht aus mehreren biologisch aktiven Fraktionen: dem fungistatischen Fracidin und dem antibakteriell wirksamen Neomycin-Komplex (Neomycin A, Neomycin B, Neomycin C). Es ist ein weißes, amorphes, leicht asserlösliches Pulver und besitzt folgende bisher ermittelte Summenformel:

$$C_{12}H_{25}N_4O_7 - O - C_5H_6O(OH)_2 - O - C_6H_7(OH)_2(NH_2)_2$$

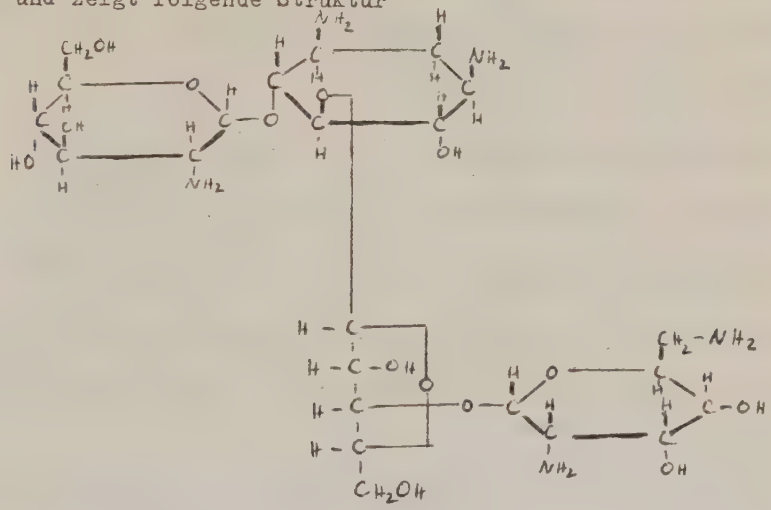
Abb. 8 Summenformel des Neomycin

Darüberhinaus konnten die Substanzen Neamin, D-Ribose, Diaminohexose als Bestandteile des Neomycinmoleküls ermittelt werden. Da Neomycin kaum resorbierbar ist, wird es hauptsächlich bei der Behandlung enteraler Infektionen oral verabreicht (HENZGER und JENKINS (40); NÖLLER (44). Bei gelegentlicher parenteraler Verabreichung empfiehlt sich wegen seiner Toxicität für die Niere und den Nervus stato acusticus Vorsicht (MÜCKTER (41)). Seine größte Aktivität entwickelt es im leicht alkalischen Milieu und es besitzt eine stark antibakterielle Wirkung auf gramnegative und grampositive Bakterien, die bei letzteren weniger intensiv ist, wobei die baktericiden Werte nur wenig über den bakteriostatischen liegen.

Bei den Phagozytoseversuchen verwendeten wir reines Neomycinsulfat (WZ Bykomycin, Hersteller: Fa. Byk-Gulden, Konstanz).

5. Paromomycin

Aus Kulturfiltraten des Streptomyces rimosus forma paromomycinus wird dieses weiße, amorphe, leicht wasserlösliche Pulver gewonnen. Es besteht chemisch aus Glukosamin und einem Disaccharid, gekoppelt mit einem Inosital-Derivat und zeigt folgende Struktur



PAROMOMYCIN

Abb. 9 Strukturformel des Paromomycin

Paromomycin wirkt in vivo und in vitro bakteriostatisch und bei geringer, leicht zu erreichender Konzentrationserhöhung von 10 - 20 mcg/ml bakterizid auf E.coli, Proteus, Pseudomonas aerogenosa, Klebsiellen, Shigellen und Staphylokokken (COFFEY und Mitarbeiter (8)).

Nach Untersuchungen von MUTH (43) scheint zwischen Paromomycin und Streptomycin sowie Neomycin eine Kreuzresistenz zu bestehen.

Bei den Versuchen verwendeten wir chemisch reines Paromomycin-Sulfat (WZ Humatin, Hersteller: Fa. Parke, Davis).

6. Polymyxin-B

Fünf basische antibakteriell wirksame Stoffwechselprodukte wurden 1947 von STANSLY, SHEPERD und WHITE (55) aus Kulturen von Bazillus polymyxa gewonnen, von denen heute ausschließlich Polymyxin-B als wirksamste Substanz therapeutisch verwendet wird. Die übrigen vier Polymyxine mit den Bezeichnungen A, C, D und E erwiesen sich als zu toxisch. Als Trockensubstanz ist Polymyxin-B hitzestabil und praktisch unbegrenzt haltbar und als Sulfat gut wasserlöslich. Chemisch ist es ein basisches Polypeptid, das sich aus α,γ- Diaminobuttersäure, L-Threonin, D-Leucin, Phenylanalin und einer Fettsäure mit der empirischen Formel $C_9H_{18}O_2$ zusammengesetzt.

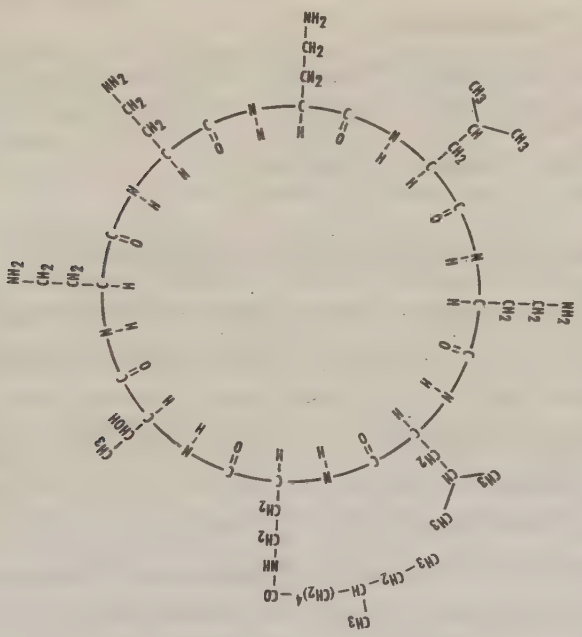
Enteral ist Polymyxin-B schlecht resorbierbar und wirkt meist baktericid auf eine große Reihe von gramnegativen Keimen. Eine Resistenz ist in vitro nur schwer züchtbar und wird auch in vivo selten beobachtet. Eine Kreuzresistenz besteht nur mit Colistin.

Bei den Versuchen stand uns Polymyxin-B-Sulfat als Trockensubstanz in Ampullen zur Verfügung (Hersteller: Fa. Pfizer, Karlsruhe).

7. Colistin

1950 wurde von KOYAMA und Mitarbeitern (27) in Japan aus dem Kulturfiltrat von Bazillus colistinus dieses neue Antibioticum gewonnen. Es handelt sich um ein gut wasserlösli-

ches, enteral nicht resorbierbares, zyklisch gebautes, basisches Polypeptid, dessen Konstitution von KURIHARA und SUZUKI (28) ermittelt wurde (Abb. 10)



COLISTIN

Abb. 10 Strukturformel des Colistin

Nach der Herkunft, sowie auch chemisch, steht es dem Polymyxin nahe (BIZERTE und DAUTREVAUX (3)), mit dem es auch eine Resistenzgemeinschaft aufweist.

Colistin wirkt in vitro und in vivo bakteriostatisch bzw. in höheren Konzentrationen ausgesprochen bakterizid, wobei sich die antibiotische Wirkungsbreite vorwiegend auf gramnegative Bakterien erstreckt. Grampositive Bakterien und Pil-

ze werden im allgemeinen nicht oder nur mäßig beeinflußt.

Drei Colistin-Verbindungen werden therapeutisch verwendet: Sulfat für die orale, Methansulfat und Chlorhydrat für die parenterale Verabreichung.

Wir benutzten bei unseren Versuchen Colistinmethansulfonsaures Natrium als Trockensubstanz in Ampullen (WZ Colistin, Hersteller: Fa. Grünenthal, Stolberg).

II. Die Einwirkung von Antibiotica auf die Phagozytose

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage, welchen Einfluß die Antibiotica auf die Phagozytose haben. So beobachtete LINZ (30) in vitro eine Steigerung der Phagozytose durch Streptomycin. LINZ und LECOCQ (31,32,33,34) fanden eine vermehrte Phagozytose bei Penicillin und Streptomycin, als deren Ursache sie eine Schädigung der Bakterien annahmen. Sie hatten die gleiche Phagozytoseförderung auch bei Bakterien gefunden, die vor dem Zusammenbringen mit Leukozyten einer vorübergehenden Einwirkung von Antibiotica ausgesetzt waren. Untersuchungen von KATSURA (siehe bei VONDERBANK) zeigen nach Zusatz von Chlortetracyclin zu Zitratblut eine wesentliche Steigerung der Phagozytose von Proteus OXK. LAMANNA (29) berichtet ebenfalls von einer Förderung der Phagozytose durch Tetracyclin.

Untersuchungen von HAGER und STICKL (19) zeigen, daß Tetracyclin die Phagozytoseaktivität von Meerschweinchenleukozyten, die aus peritonealem Reizexsudat gewonnen wurden, bei längerem Einwirken auf den gesamten Organismus erhöht. Ein direkter und kurzer Kontakt mit phagozytierenden Zellen in

vivo oder in vitro steigert die Phagozytoseaktivität nicht sicher oder nur geringfügig. Die gleichen Autoren fanden bei Penicillin und Streptomycin keine Wirkung auf die Phagozytose.

FEYEL-CABANES (13) beobachtete eine gesteigerte Phagozytose durch Chloramphenicol. MUNOZ und GEISTER (42) sind der Auffassung, daß Chlortetracyclin in vitro die Phagozytose von Staphylokokken durch polymorphkernige Leukozyten aus normalem Humanblut in Konzentrationen von o,ol mcg/ml bis 1 mcg/ml hemmt. HEMMER, NOVAK und TAYLOR (21) haben jedoch unter Chlortetracyclin in therapeutischen Konzentrationen keine Hemmung der Phagozytose sehen können.

Versuche von STEHR (57) lassen bei Tetracyclin in Konzentrationen von 2o mcg/ml bis 6o mcg/ml eine deutliche phagozytosefördernde Wirkung auf menschliche und tierische Leukozyten erkennen. Chloramphenicol wirkte vor allem im Bereich zwischen 2o mcg/ml und 4o mcg/ml auf die Schnelligkeit und Stärke der Phagozytose. In Konzentrationen über 4o mcg/ml hat Chloramphenicol eher einen hemmenden Einfluß auf die Phagozytose.

Da die einzelnen Untersuchungen, über die hier berichtet wurde, nur an wenigen Antibiotica und mit verschiedenen Methoden ausgeführt wurde, und in der Literatur unterschiedliche Ansichten über die Wirkung von Antibiotica auf die zelluläre Abwehr insbesondere durch polymorphkernige Leukozyten bestehen, lassen sich die gewonnenen Ergebnisse nur schwer in quantitative Beziehungen bringen.

In dieser Untersuchungsreihe sollen daher mit einer schon früher erprobten Methode zehn verschiedene Antibiotica auf ihr Verhalten im Phagozytoseversuch beobachtet werden.

B. Material und Methodik

I. Vorbemerkungen zur Methodik

Der Tierversuch mit lebenden Dyspepsiecoli ist nach zahlreichen Literaturangaben (CHRISTIANSEN (7); MERTZ (38); JORDAN und BURROWS (23); WEILAND (61); BRAUN und Mitarbeiter (4, 5); RUSCHMANN (51, 52, 53); HAGEMANN (18) u.a.) nicht geeignet, epidemiologische und Infektionsstudien zu betreiben, da es bisher nicht gelungen ist, Dyspepsiecoli beim Tier reproduzierbar zum Haften zu bringen.

Deshalb wählten auch wir bei unseren Versuchen die Reagenzglas-Methode, die ein besseres quantitatives Arbeiten erlaubt und mit der sich interindividuelle Schwankungen der Phagozytoseaktivität weitgehend ausschalten lassen.

Um für den in vitro-Versuch möglichst optimale Bedingungen zu haben, wurde dieser bei Brutschranktemperaturen von + 37°C und in Gegenwart von spezifischem Immunserum durchgeführt, wobei als Phagozytoseobjekt lebende Enteritiscoli vom Typ O 78 verwendet wurden. Die Erreger waren aus dem Stuhl eines an einer Coli-Enteritis erkrankten Säuglings isoliert worden.

II. Phagozytoseobjekt

Wir verwendeten einen Stamm von Dyspepsiecoli 0 78, der aus dem Stuhl eines an Enteritis erkrankten Säuglings isoliert wurde. Durch fortlaufende Passagen auf Schrägagarröhrchen erhielten wir die für die Versuche notwendigen Kulturen.

Das Nährsubstrat bestand aus folgenden Substanzen:

Pepton e carne trypticum (Merk)		25,o
Kochsalz (Merk)		5,o
DIFCO - BACTO- Agar		25,o
Aqua dest.	ad	1ooo,o

Diese Suspension wurde in einem Erlenmeyerkolben aufgekocht, bis eine klare Lösung entstand. Danach wurde das Nährsubstrat mit 10%iger Natronlauge auf einen P_H von 7,4 eingestellt und bei 134°C 3 Minuten lang autoklaviert. Die Sterilität prüften wir, indem wir die gegossenen Schrägagarröhrchen 24 Stunden lang im Brutschrank aufbewahrten. Das Überimpfen erfolgte mittels einer Platinöse und wurde wöchentlich mindestens 2mal durchgeführt; es mußte sich ein ~~dichter Bakterienrasen~~ gebildet haben.

Vor jedem Versuch wurde eine frische, 20stündige Kultur von E. coli 0 78 mit 5 ml vorgewärmter physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Diese Suspension wurde nach vorheriger mikroskopischer Prüfung auf Reinheit (Grampräparat) und Beweglichkeit (hängender Tropfen) in ein vorgewärmtes Reagenzglas dekantiert und sofort verwendet bzw. in den Brutschrank gestellt.

Die Reinheit der Kulturen bestätigte das mikroskopische Bild (Grampräparat), sowie regelmäßige Agglutinationskontrollen mit Testseren der Behringwerke.

III. Gewinnung und Aufbewahrung des Immunserum

In früheren Untersuchungen von STEHR (56) wurde deutlich, daß normales Kaninchenserum die Phagozytoseaktivität von Leukozyten gegenüber Enteritiscoli nicht beeinflußt, während O- und H-Immunseren von Kaninchen einen deutlich steigernden und beschleunigenden Effekt auf die Phagozytose ausübten, wobei H- und O-antigenhaltige Seren durchaus gleichwertig waren.

Wir erhielten O-antigenhaltes Kaninchenserum durch Immunisierung junger gesunder Kaninchen des gleichen Wurfes von einem Gewicht von 2000 bis 2500 g. Der Impfstoff wurde wie folgt hergestellt:

Eine 17- bis 20-stündige Nähragarkultur des Stammes von E. coli O 78 wurde in 5 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und anschließend 2 Stunden bei 100°C im Autoklaven erhitzt. Dabei wurde das H-Antigen zerstört und eine als O-Antigen wirksame Bakteriensuspension gewonnen. Diesen Impfstoff verabreichten wir den Tieren in 5-tägigen Abständen durch intravenöse Injektion, wobei die Dosen von 0,5 ml über 1,0 ml, 1,5 ml bis auf 2,0 ml gesteigert wurden. Die Dosis von 2,0 ml wurde nicht überschritten und davon 8 Injektionen gegeben. Dieses Vorgehen erwies sich als ausreichend für die Gewinnung eines Immunserum mit einem Agglutinationstiter von minimal 1 : 2400.

Das Entbluten der Tiere geschah durch Eröffnen der Arteria carotis, wobei das Blut in sterilen Glasröhren aufgefangen und für 1 Stunde in den Brutschrank gebracht wurde. Danach konnte das sich inzwischen abgesetzte Serum in Reagenzröhrchen abpipettiert und mit Paraffinverschluß versehen werden. Die Aufbewahrung erfolgte in diesen luftdicht verschlossenen Röhrchen bei - 17°C; ein Titerabfall war auch nach mehrwöchiger Lagerung nicht zu beobachten.

IV. Leukozytengewinnung

Jeweils 12 Stunden vor Versuchsbeginn injizierten wir einem gesunden, ca. 250 g schweren Meerschweinchen, das 12 Stunden vorher das letzte mal gefüttert worden war, 15 ml eisgekühltes steriles Peptonwasser intraperitoneal. Die Nährbrühe wurde nach folgendem Rezept hergestellt:

Pepton e carne trypticum (Merk)	25,o
Kochsalz (Merk)	5,o
Aqua dest.	ad 1ooo,o

Die Sterilität dieser Lösung wurde geprüft,
Unmittelbar vor Versuchsbeginn töteten wir das Tier mit Nackenschlag, eröffneten die Bauchhöhle steril und pipettierten das entstandene leukozytenreiche Exsudat ab. Der Peritonealraum wurde mit auf 37°C erwärmter physiologischer Kochsalzlösung ausgespült. Die so gewonnene Leukozytensuspension zentrifugierten wir 2 - 3 Minuten lang bei niederen Umdrehungszahlen. Die Aufschwemmung des Se-

dimentes erfolgte in 1 ml vorgewärmter Kochsalzlösung, nachdem die überstehende Flüssigkeit abgegossen worden war.

Jede Versuchsreihe wurde mit Leukozyten des gleichen Tieres ausgeführt.

V. Versuchsanordnung

1. Vorversuch mit Kaninchennormalserum und O-Immunserum

Der Versuchsansatz der Reagenzgläser enthielt:

NaCl	o,1 ml	NaCl	o,1 ml
Kaninchennormalserum	o,1 ml	O-Kaninchenserum	o,1 ml
Leukozytensuspension	o,2 ml	Leukozytensuspension	o,2 ml
Bakteriensuspension	o,1 ml	Bakteriensuspension	o,1 ml

Diese Ansätze wurden aufgeschüttelt, um eine gute Vermischung zu erzielen. Es wurde sofort eine Öse dieser Suspension auf fettfreie Objektträger in 2 - 3 cm Länge ausgestrichen. Weitere Ausstriche erfolgten nach 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten und 90 Minuten. Die lufttrockenen Ausstriche fixierten wir 30 Minuten lang in einer gleichteiligen Mischung von Äther-Alkohol und färbten sie nach abermaligem Lufttrocknen mit gefiltertem Löffler's Methylenblau. Eine Färbedauer von 45 Sekunden erwies sich als ausreichend.

I NKS		II OKS	
NaCl	o,1 ml	NaCl	o,1 ml
NKS	o,1 ml	OKS	o,1 ml
Leukozyten	o,2 ml	Leukozyten	o,2 ml
Bakterien	o,1 ml	Bakterien	o,1 ml
sofort	keine Phagozytose	vereinzelt	Phagozytose
15'	vereinzelt Phagozytose	(starke)	Phagozytose
30'	(mäßig) Phagozytose	starke	Phagozytose
60'	mäßig Phagozytose	sehr starke	Phagozytose
90'	mäßig Phagozytose	sehr starke	Phagozytose

Tabelle 1. Versuchsanordnung eines vergleichenden Phagozytoseversuches zwischen Kaninchennormalserum (NKS) und O-Kaninchen-Immunserum (OKS) unter Verwendung von Meerschweinchenleukozyten und eines Stammes von E. coli 078 als Phagozytoseobjekt.

Die Zugabe von o,1 ml physiologischer Kochsalzlösung erfolgte, um eine konstante Suspensionsmenge in allen Versuchsansätzen zu gewährleisten, da statt dessen in den ~~Hauptversuchen die~~ entsprechenden Antibioticalösungen hinzugefügt wurden.

Dieser Vorversuch zeigt eine wesentliche Beschleunigung der Phagozytosegeschwindigkeit unter O-Kaninchen-Immunserum gegenüber Kaninchennormalserum. Deshalb erweist sich bei Anwesenheit von O-Kaninchen-Immunserum eine Versuchsdauer von 90 Minuten als vollkommen ausreichend, da eine

Steigerung der Phagozytose nicht mehr erzielt werden kann.

2. Phagozytoseversuche mit verschiedenen Antibiotica in Gegenwart von O-Immunserum

Die folgende Versuchsreihe soll das Verhalten der 10 beschriebenen Antibiotica auf die Phagozytose von E. coli durch Meerschweinchenleukozyten mit der oben angeführten Versuchsanordnung prüfen.

Vor Beginn des Versuches wurde von dem jeweiligen Antibioticum eine Verdünnungsreihe, ausgehend von einer Konzentration von 500 mcg/ml, bis abfallend auf 7,5 mcg/ml hergestellt (500 mcg/ml, 250 mcg/ml, 125 mcg/ml, 62,5 mcg/ml 31 mcg/ml, 15,5 mcg/ml, 7,5 mcg/ml). In sterile, vorgewärmte Reagenzgläser wurde 0,1 ml von dieser Verdünnungsreihe überpipettiert, sodaß sich auf die Gesamtmenge von 0,5 ml Suspension, die sich in jedem Versuchsansatz befindet, nun folgende Konzentrationen des Antibioticums ergeben: 100 mcg/ml, 50 mcg/ml, 25 mcg/ml, 12,5 mcg/ml, 6,25 mcg/ml, 3,1 mcg/ml, 1,5 mcg/ml.

Bei jedem Versuch wurde eine Kontrolle angesetzt, die statt 0,1 ml der Antibioticalösung 0,1 ml physiologische Kochsalzlösung enthielt. Weiterhin wurden die Ausstriche wie beim Vorversuch beschrieben ausgeführt.

Wir wiederholten jeden Versuch unter den gleichen Bedingungen (s. Tab. 2 - 21).

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Penicillin-G 500mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Penicillin-G 250mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Penicillin-G 125mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Penicillin-G 62,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Penicillin-G 31,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Penicillin-G 15,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Penicillin-G 7,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
15'	vereinzelt Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
30'	vereinzelt Ph.	(vereinzelt) Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	(mäßig) Ph.	(mäßig) Ph.	(mäßig) Ph.	mäßig Ph.
60'	(starke) Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.
90'	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Penicillin-G auf die Phagozytose von E.coli 078, 65.Passage

	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml
	NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Penicillin-G 500mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Penicillin-G 250mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Penicillin-G 125mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Penicillin-G 62,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Penicillin-G 31,0mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Penicillin-G 15,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Penicillin-G 7,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.
15'	vereinzelt Ph.	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	vereinzelt Ph.
30'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	(mäßig) Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.
60'	mäßig Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
90'	starke Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.

Wirkung von Ampicillin auf die Phagozytose von E.coli 078, 65. Passage

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Ampicillin 500mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Ampicillin 250mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Ampicillin 125mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Ampicillin 62,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Ampicillin 31,25mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Ampicillin 15,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Ampicillin 7,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	vereinzelt Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	(vereinzelt) Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
15'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
60'	starke Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	(sehr) starke Ph.	(sehr) starke Ph.
90'	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Ampicillin auf die Phagozytose von E.coli 078, 65.Passage

	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml
	NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Ampicillin 500mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Ampicillin 250mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Ampicillin 125mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Ampicillin 62,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Ampicillin 31,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Ampicillin 15,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Ampicillin 7,5 o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	vereinzelt Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	vereinzelt Ph.
15'	mäßig Ph.	(mäßig) Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	mäßig Ph.	mäßig Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.
60'	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Propicillin auf die Phagozytose von E.coli 078, 65. Passage

	ml NaCl 0,1 OSK 0,1 Leukocyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Propicillin 500mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Propicillin 250mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Propicillin 125mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Propicillin 62,5mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Propicillin 31,0mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Propicillin 15,5mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Propicillin 7,5mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1
sofort	vereinzelt Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
15'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	(mäßig) Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
60'	starke Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.
90'	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Propicillin auf die Phagozytose von E. coli 078, 65.Passage

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Propicillin 500mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Propicillin 250mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Propicillin 125mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Propicillin 62,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Propicillin 31,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Propicillin 15,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Propicillin 7,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	(vereinzelt) Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
15'	mäßig Ph.	(mäßig) Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	mäßig Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.
60'	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Oxacillin auf die Phagozytose von E.coli 078, 65.Passage

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 500mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 250mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 125mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 62,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 31,0mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 15,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 7.5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.
15'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
60'	mäßig Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.
90'	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.

Wirkung von Oxacillin auf die Phagozytose von E. coli O 78, 65.Passage

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 500mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 250mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 125mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 62,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 31,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Oxacillin o,1 15,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Oxacillin o,1 7,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
15'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
30'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	(mäßig) Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
60'	(starke) Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.
90'	starke Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Tetracyclin auf die Phagozytose von E.coli 078, 50.Passage

	NaCl ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Tetracyclin 500mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Tetracyclin 250mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Tetracyclin 125mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Tetracyclin 62,5mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Tetracyclin 31,0mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Tetracyclin 15,5mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Tetracyclin 7,5mcg/Ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	vereinz. Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.
15'	(starke) Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.
30'	starke Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.
60'	sehr starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	(starke) Ph.	sehr starke Ph.	(sehr) starke Ph.	sehr starke Ph.	starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	(sehr) starke Ph.	(sehr) starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	starke Ph.

Wirkung von Tetracyclin auf die Phagozytose von E.coli 078, 55. Passage

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Tetracyclin 500mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Tetracyclin 250mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Tetracyclin 125mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Tetracyclin 62,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Tetracyclin 31,0mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Tetracyclin 15,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Tetracyclin 7,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
15'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	starke Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.
60'	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Chloramphenicol auf die Phagozytose von E.coli 078, 50.Passage

	NaCl ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 500mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 250mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 125mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 62,5mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 31,0mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 15,5mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakteriel o,1	Chloramphenicol 7,5mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	vereinzelt Ph.	(vereinzelt) Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	keine Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
15'	(starke) Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.
30'	starke Ph.	mäßig Ph.	(mäßig) Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.
60'	sehr starke Ph.	(starke) Ph.	(starke) Ph.	sehr starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	starke Ph.	(starke) Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Chloramphenicol auf die Phagozytose von E.coli 078, 55.Passage

	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml
	NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 500mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 250mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 125mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 62,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 31,0mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 15,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Chloramphenicol 7,5mcg/ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	keine Ph.
15'	vereinzelt Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.
60'	starke Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Neomycin auf die Phagozytose von E.coli 078, 55.Passage

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Neomycin o,1 500mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Neomycin o,1 250mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Neomycin o,1 125mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Neomycin o,1 62,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Neomycin o,1 31,0mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Neomycin o,1 15,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Neomycin o,1 7,5 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	(vereinzelt) Ph.	vereinzelt Ph.
15'	vereinzelt Ph.	(vereinzelt) Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	mäßig Ph.	mäßig Ph.	starke Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.
60'	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Neomycin auf die Phagozytose von E. coli 078, 57. Passage

	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml
	NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Neomycin o,1 500mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Neomycin o,1 250mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Neomycin o,1 125mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Neomycin o,1 62,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Neomycin o,1 31,0mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Neomycin o,1 15,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Neomycin o,1 7,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
15'	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	(sehr) starke Ph.
30'	mäßig Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
60'	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Paromomycin auf die Phagozytose von E.coli 078, 54. Passage

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 500mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 250mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 125mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 62,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 31,0mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 15,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 7,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	(vereinzel) Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.
15'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
30'	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.
60'	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	(sehr) starke Ph.	sehr starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.
90'	starke Ph.	(sehr) starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Paromomycin auf die Phagozytose von E.coli 087, 56.Passage

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 500mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 250mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 125mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 62,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 31,0mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 15,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Paromomycin o,1 7,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.
15'	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.
60'	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	(sehr) starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Polymyxin-B auf die Phagozytose von E.coli 078, 55. Passage

	ml NaCl 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Polymyxin-B 500mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Polymyxin-B 250mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Polymyxin-B 125mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Polymyxin-B 62,5mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Polymyxin-B 31,0mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Polymyxin-B 15,5mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1	ml Polymyxin-B 7,5mcg/ml 0,1 OSK 0,1 Leukozyten 0,2 Bakterien 0,1
sofort	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	(vereinzelt) Ph.	keine Ph.	keine Ph.
15'	vereinzelt Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.
30'	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	(starke) Ph.
60'	(starke) Ph.	(starke) Ph.	starke Ph.	(sehr) starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Polymyxin-B auf die Phagozytose von E.coli 078, 57. Passage

	NaCl ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Polymyxin-B 500mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Polymyxin-B 250mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Polymyxin-B 125mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Polymyxin-B 62,5mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Polymyxin-B 31,0mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Polymyxin-B 15,5mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	Polymyxin-B 7,5mcg/ml ml o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	(vereinzelt) Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
15'	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	starke Ph.	starke Ph.
30'	mäßig Ph.	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
60'	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Colistin auf die Phagozytose von E.coli 078, 54.Passage

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 500mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 250mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colstin o,1 125mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 62,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 31,0mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 15,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 7,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	(vereinzelt) Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.
15'	vereinzelt Ph.	(vereinzelt) Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	starke Ph.
60'	starke Ph.	mäßig Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

Wirkung von Colistin auf die Phagozytose von E.coli 078, 56.Passage

	ml NaCl o,1 OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 500mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 250mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 125mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 62,5mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 31,0mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 15,5 mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1	ml Colistin o,1 7,5 mcg/ml OSK o,1 Leukozyten o,2 Bakterien o,1
sofort	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	keine Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.	vereinzelt Ph.
15'	vereinzelt Ph.	mäßige Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	vereinzelt Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.
30'	vereinzelt Ph.	mäßige Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	mäßig Ph.	starke Ph.	starke Ph.
60'	starke Ph.	starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.
90'	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.	sehr starke Ph.

VI. Bewertung der Versuchsergebnisse

Bei den meisten der in der Literatur wiedergegebenen Phagozytoseversuchen wurden neutrale, indifferente Kohlepartikelchen oder Amylumkörnchen als Phagozytoseobjekt benutzt. Bei diesen Versuchen wurden zur Objektivierung des Phagozytosegrades sogenannte Phagozytoseindices verwendet, die in jedem Falle darauf abzielen, die Menge der von den Leukozyten aufgenommenen Teilchen zu messen und miteinander vergleichbar zu machen.

Bei länger dauernden Versuchszeiten über 30 Minuten wird unter optimalen Phagozytosebedingungen, wie sie in unseren Versuchsanordnungen bewußt geschaffen worden waren, eine so starke Phagozytoseleistung der Leukozyten erzielt, daß ein Auszählen der intrazellulär eingeschlossenen Partikel praktisch nicht mehr möglich war. Hierbei verlieren auch die üblichen Phagozytoseindices ihre Brauchbarkeit, sodaß neue Wege der Versuchsanordnung gesucht werden mußten. Die hier wiedergegebenen Versuche wurden weitgehend in Anlehnung an die von STEHR (56) angegebene Versuchsmethode durchgeführt, die zwei Vorteile bietet:

Erstens wird eine Beobachtungsdauer über 90 Minuten angestrebt, wobei ~~es weniger~~ auf die Beurteilung der tatsächlich erreichten Anzahl von aufgenommenden Bakterien ankommt, als vielmehr auf die Erreichung des maximalen Phagozytosegrades innerhalb eines bestimmten Zeitraumes. Zweitens wird bei dieser Methode die Verwendung lebender oder abgetöteter Bakterien angegeben, sodaß hierbei auch die Gifteinwirkungen von Mikroben auf die Phagozyten be-

rücksichtigt werden, die in vivo wie in vitro erhebliche Veränderungen der Phagozytoseleistungen von Leukozyten herbeiführen kann (siehe Literatur von HAMBURGER (20), WHRIGT (64)).

Der längere Beobachtungszeitraum über die 30-Minutengrenze hinaus, ist insofern für die Beurteilung von Phagozytoseversuchen mit Antibiotica von besonderer Bedeutung, weil bei diesen Substanzen auch mit einer Hemmung der Phagozytoseleistung von Leukozyten zu rechnen ist, wie aus den oben zitierten Literaturangaben entnommen werden kann. Die Beurteilung der Phagozytosegrade in den einzelnen Versuchen bzw. Versuchspräparaten erfolgte nach einer Bewertungsskala, die in acht Punkte unterteilt ist. Die Wertigkeit dieser einzelnen Phagozytosestufen kann dem Schema in Tabelle 22 entnommen werden. Die Bewertung des Präparates erfolgte jeweils nach Auszählen von loo Leukozyten und Beurteilung ihrer Phagozytoseaktivität, gemessen an den ingestierten Bakterien. Diese Methode ist auf die Verwendung lebender Bakterien abgestellt, sodaß eine Situation reproduziert wird, wie sie annähernd im infizierten Organismus besteht. Es muß allerdings hervorgehoben werden, daß die Verwendung von lebenden Bakterien auch einige Unsicherheitsfaktoren in die Versuchsanordnung herein bringt. Unter diesen ist besonders die unterschiedlich starke Wirkung der einzelnen Antibiotica auf die verwendeten gramnegativen Stäbchen (Enteritisooli) hervorzuheben. Die Stärke dieser Beeinflussung durch verschiedene Antibiotica wird jedoch meßbar durch die jeweils für jeden Versuch mitlau-

fende Kontrolle, die eine Phagozytose unter gleichen Bedingungen gewährleistet, unabhängig von der Beeinflussung durch das verwendete Antibioticum.

keine Phagozytose	= 0	
(vereinzelt) Phagozytose	= 1	bei ca. 1 - 4 Leukozyten wurde Phagozytose einzelner Bakterien beobachtet.
vereinzelt Phagozytose	= 2	mehrere Leukozyten phagozytieren einzelne Bakterien.
(mäßig) Phagozytose	= 3	1/4 der Leukozyten phagozytierten; wobei nur jeweils ein Bakterium im Zelleib erkennbar ist.
mäßig Phagozytose	= 4	ca 1/3 aller Leukozyten haben phagozytiert, wobei von den einzelnen Leukozyten bereits mehrere Bakterien aufgenommen worden waren.
(starke) Phagozytose	= 5	3/4 bis 4/4 aller Leukozyten haben phagozytiert und enthalten mehrere Bakterien.
starke Phagozytose	= 6	alle Leukozyten haben phagozytiert und manche von ihnen enthalten bereits viele Bakterien.
(sehr starke) Phagozytose	= 7	viele Leukozyten enthalten bereits eine nicht mehr bestimmbare Anzahl von Bakterien.
sehr starke Phagozytose	= 8	das Plasma fast aller Leukozyten ist mit Bakterien ganz ausgefüllt.

Tabelle 22. Bewertungsskala

VII. Mikrophotographische Bilder von Phagozytosevorgängen.

An den nachfolgend wiedergegebenen Mikrophotographien sind beispielhaft einige Kriterien demonstriert, und zwar bei Verwendung der Antibiotica Polymyxin-B, Propicillin, Ampicillin und an der antibioticafreien Kontrolle.

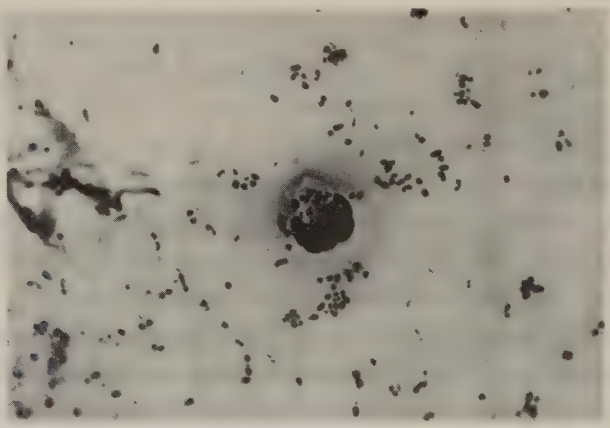


Abb. 11 Phagozytoseversuch mit der antibioticafreien Kontrolle nach 90 Minuten.

Der Leukozyt in Abb. 11 hat bereits viele Colibakterien phagozytiert, eine genaue Zahl der ingestierten Keime ist nicht bestimmbar. Dieser Befund wurde als starke Phagozytose bewertet.

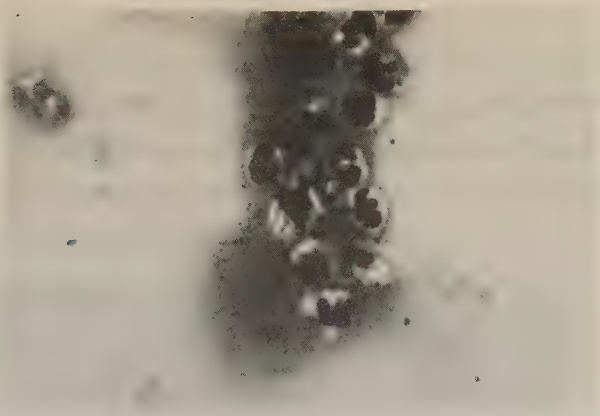


Abb. 12 Phagozytoseversuch mit Polymyxin-B (12,5 mcg/ ml nach 15 Minuten.

Bereits ein Drittel aller Leukozyten haben phagozytiert, wobei von den einzelnen Leukozyten mehrere Keime aufgenommen worden waren. Dieser Befund wurde als mäßige Phagozytose bewertet.

Ab. 13 Phagozytoseversuch mit Propicillin (3,1 mcg/ ml nach 15 Minuten.

Beide Leukozyten in Abb. 13 zeigen eine deutliche Phagozytose, wobei sich in dem rechten oberen Leukozyten eine nicht bestimmbare Anzahl von Colibakterien befindet. Dieser Befund wurde als starke Phagozytose bewertet.

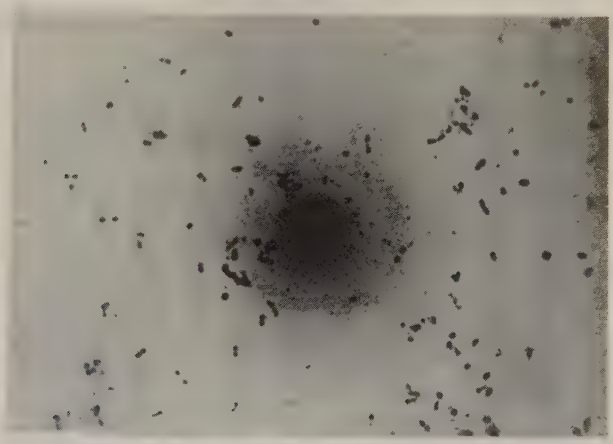


Abb. 14 Phagozytoseversuch mit Polymyxin-B (100 mcg/ml) nach 90 Minuten.

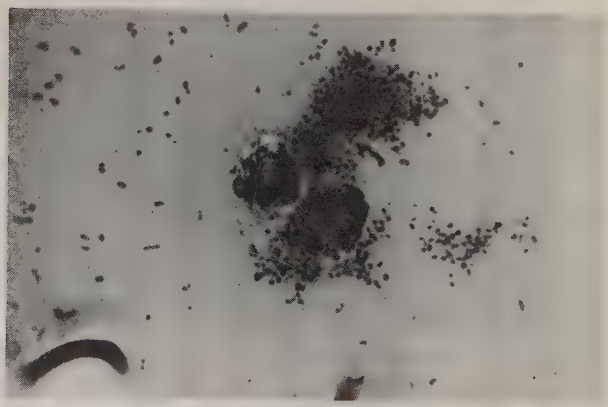


Abb. 15 Phagozytoseversuch mit Ampicillin (1,5 mcg/ml nach 90 Minuten.

In den Abb. 14 und 15 ist das Plasma der Leukozyten voll mit Bakterien ausgefüllt und die Zellkerne sind sichelförmig an die Ränder gedrängt. Diese Befunde wurden als sehr starke Phagozytose bewertet.

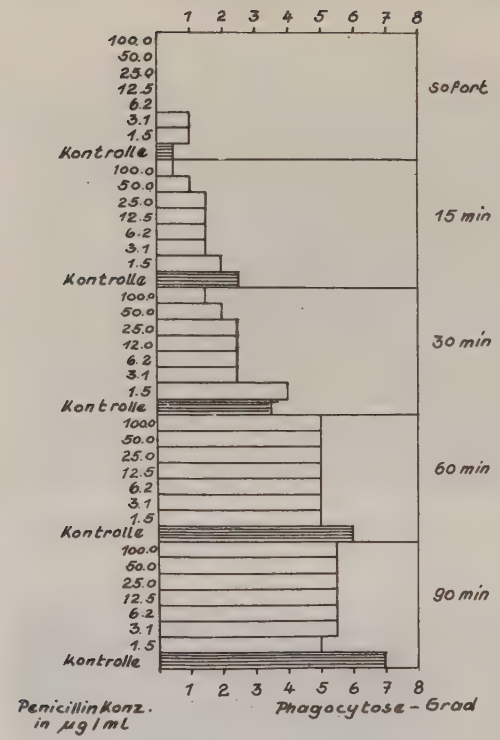


Abb. 16 Phagozytose von E. coli durch Meerschweinchen-leukozyten in Gegenwart von Penicillin in Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 100 mcg/ml

C. Ergebnisse

I. Die Beeinflussung der Phagozytose durch die einzelnen Antibiotica in Abhängigkeit von Zeit und Konzentration.

1. Penicillin-G wirkt fast in allen Konzentrationen und Versuchszeiten hemmend auf die Phagozytoseaktivität ein. Ganz vereinzelt wurde in den niedrigsten Konzentrationen zwischen 1,5 mcg/ml und 3,1 mcg/ml eine den antibioticafreien Kontrollen entsprechende, gleich starke Phagozytose beobachtet, wobei eine bessere Sofortwirkung in diesen Konzentrationen bestand. Bei längeren Versuchszeiten war der Phagozytosegrad der Kontrollen den mit Penicillin-G beschickten Versuchsansätzen überlegen. Vor allem in den hohen Penicillinkonzentrationen von 50 mcg/ml aufwärts war eine stärkere Hemmung der Phagozytose regelmäßig zu beobachten.

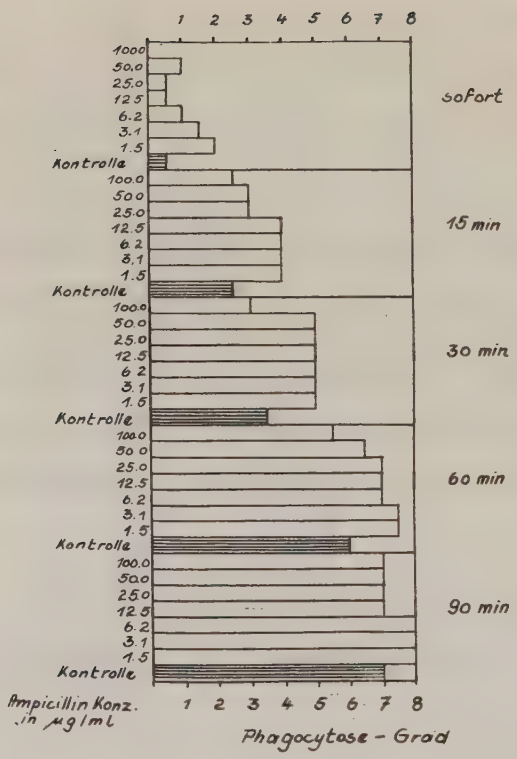


Abb. 17 Phagozytose von E. coli durch Meerschweinchenleukozyten in Gegenwart von Ampicillin in Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 100 mcg/ml.

2. Ampicillin wirkt bevorzugt in den Konzentrationen bis 12,5 mcg/ml mäßig stimulierend auf die Phagozytose ein. Bei Konzentrationen über 25 mcg/ml läßt der phagozytosefördernde Einfluss etwas nach, was bei allen Versuchsansätzen und zu allen Zeiten zu beobachten war.

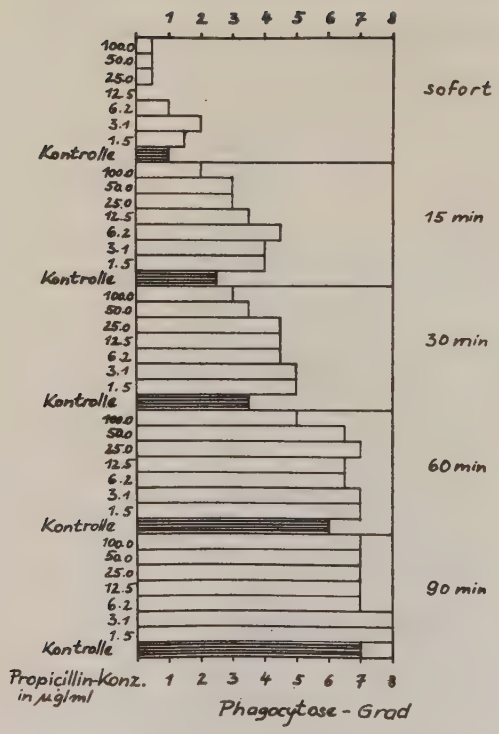


Abb. 18 Phagozytose von E. coli durch Meerschweinchen-leukozyten in Gegenwart von Propicillin in Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 100 mcg/ml.

3. Propicillin zeigte in Konzentrationen bis zu 12,5 mcg/ml eine mäßige Förderung der Phagozytoseleistung. Die Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 6,5 mcg/ml hoben sich dabei besonders hervor. Höhere Konzentrationen ergaben gegenüber den antibioticafreien Kontrollen eine annähernd gleich starke Phagozytose. Vor allem in Versuchszeiten von sofort bis 60 Minuten war der fördernde Einfluß der niedrigeren Konzentrationen deutlich, während er mit steigendem Phagozytosegrad bei längerer Versuchsdauer unerheblich wurde.

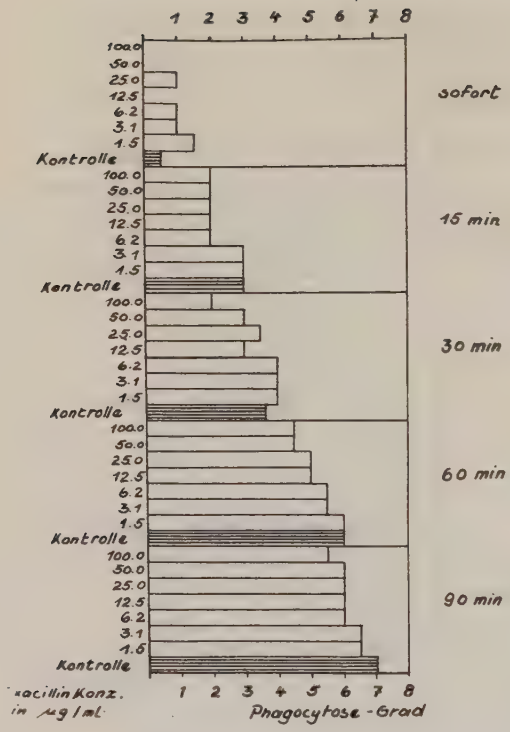


Abb. 19 Phagozytose von E. coli durch Meerschweinchen-leukozyten in Gegenwart von Oxacillin in Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 100 mcg/ml.

4. Oxacillin zeigte ähnlich dem Penicillin-G eine retardierende Wirkung auf den Phagozytoseablauf. Hier war ebenso wie beim Penicillin-G bemerkenswert, daß sich mit zunehmendem Konzentrationsanstieg über 6,25 mcg/ml die Phagozytosehemmung deutlich verstärkte. Auffallend war weiterhin, daß auch in den späteren Versuchsabschnitten (60 Minuten und 90 Minuten) die Versuchsansätze mit niedrigen Konzentrationen nicht mehr den Phagozytosegrad der antibioticafreien Kontrollen erreichten.

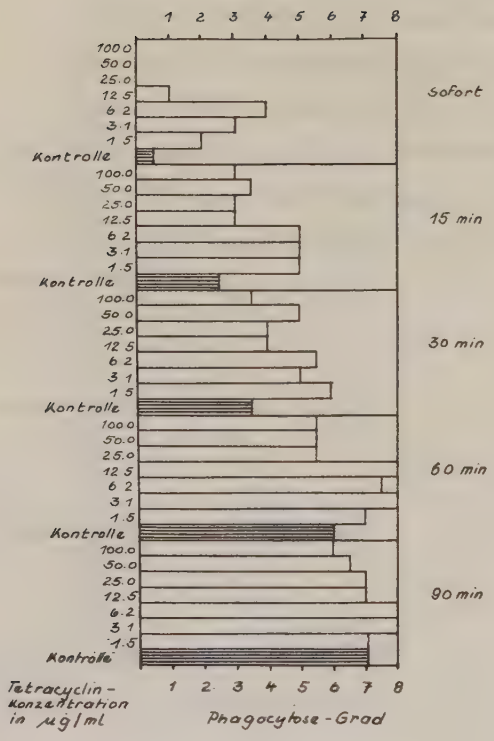
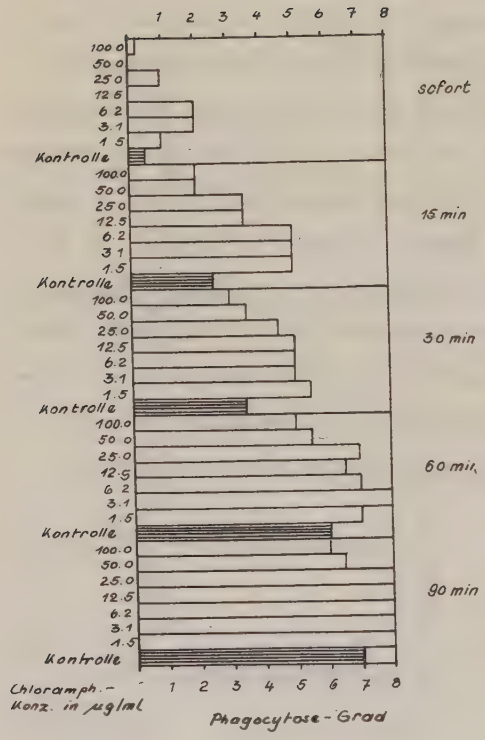


Abb. 20 Phagozytose von El coli durch Meerschweinchenleukozyten in Gegenwart von Tetracyclin in Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 100 mcg/ml.

5. Tetracyclin läßt vor allem in den niederen Konzentrationen bis zu 6,25 mcg/ml einen deutlich phagozytosefördernden Einfluß erkennen, der sich besonders bei Versuchsbeginn und bis zu 30 Minuten Versuchsdauer auswirkt. In höheren Konzentrationen macht sich eine Abschwächung der Wirkung bemerkbar, die jedoch kaum als Hemmung bezeichnet werden kann. Die Kontrollen werden selbst von den Versuchsansätzen mit den hohen Tetracyclinkonzentrationen in ihrer Phagozytosestärke nicht wesentlich unterschritten. Da in den späteren Versuchszeiten nahezu eine maximale Phagozytosestufe bei allen Konzentrationen bis zu 100 mcg/ml erreicht wird, ist gegenüber der Kontrolle nur in den therapeutischen Konzentrationen bis zu 6,25 mcg/ml noch eine Steigerung unter der Antibioticawirkung feststellbar.



Ab. 21 Phagozytose von E. coli durch Meerschweinchen-leukozyten in Gegenwart von Chloramphenicol in Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 100 mcg/ml.

6. Die fördernde Wirkung von Chloramphenicol auf die Phagozytose gleicht in etwa derjenigen des Tetracyclins, ist jedoch vor allem in den niedrigen Konzentrationen deutlich stärker. Oberhalb von 50 mcg/ml zeichnet sich auch bei dieser Substanz ein Nachlassen der Wirkung ab, wobei die Werte der antibioticafreien Kontrolle in allen Versuchszeiten erreicht bzw. unterschritten werden. In den ersten Versuchszeiten bis 30 Minuten sind diese Veränderungen besonders deutlich, hier liegt die Bakterienaufnahme bei den niederen Konzentrationen bis 6,25 mcg/ml um etwa das Doppelte höher als bei den Kontrollen.

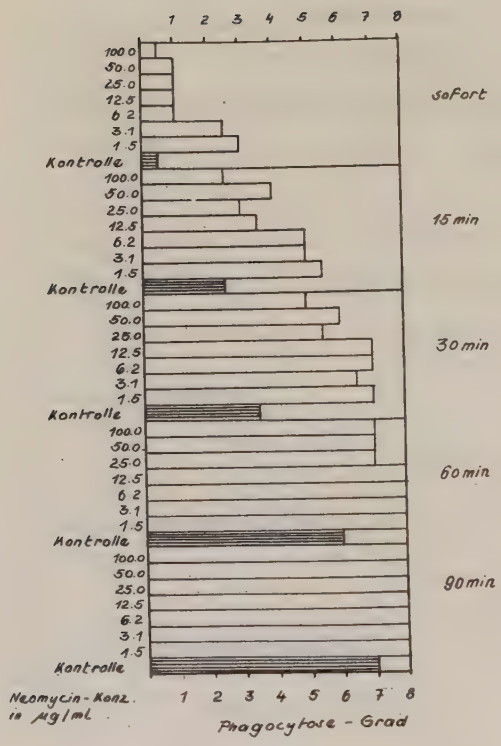


Abb. 22 Phagozytose von E. coli durch Meerschweinchen-leukozyten in Gegenwart von Neomycin-Sulfat in Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 100 mcg/ml.

7. Eine weitere Steigerung der Phagozytoseförderung findet sich bei der Verwendung von Neomycin-Sulfat in allen Versuchsansätzen mit Konzentrationen bis zu 100 mcg/ml. Eine besonders deutliche Förderung erfährt die Phagozytose in den Versuchsansätzen bis zu 3,1 mcg/ml bzw. in den späteren Versuchsabschnitten auch bei 6,25 mcg/ml. Hier ist, wie z.B. beim Sofortpräparat, eine Steigerung des Phagozytosegrades um das Vier- bis Fünffache gegenüber der antibioticafreien Kontrolle festzustellen. Mit Fortschreiten der Versuchsdauer läßt sich aber auch hier ein Nachlassen der phagozytosefördernden Wirkung in den hohen Konzentrationen nachweisen, sodaß im wesentlichen, wie auch bei den vorangegangenen Präparaten, oberhalb einer Grenze von 25 mcg/ml nur noch eine mäßige Förderung der Phagozytose gegenüber den antibioticafreien Kontrollen zu beobachten ist. Auffallend ist, daß in den letzten Versuchsstadien praktisch in allen Versuchsansätzen bis zu ~~den~~ höchsten Konzentrationen der maximale Phagozytosegrad erreicht wird.

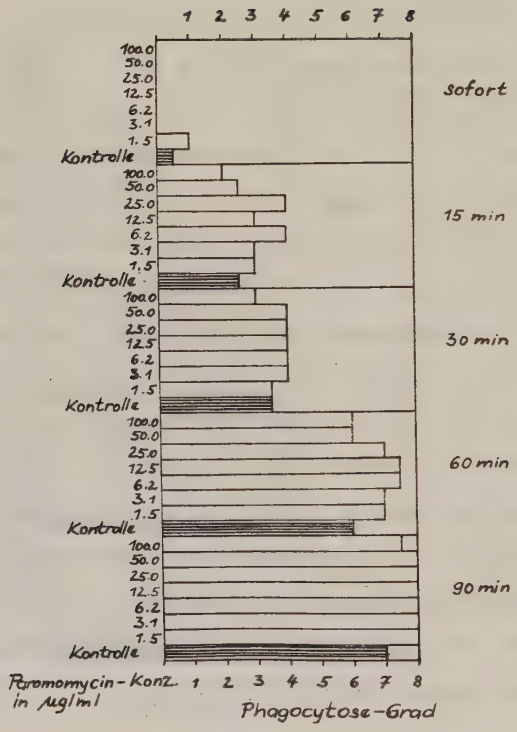


Abb. 23 Phagozytose von E. coli durch Meerschweinchenleukozyten in Gegenwart von Paromomycin in Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 100 cmg/ml.

8. Das Paromomycin läßt zwar zu Versuchsbeginn in der niedrigen Konzentration von 1,5mcg/ml eine gewisse Steigerung der Phagozytoseaktivität gegenüber der antibioticafreien Kontrolle erkennen, bewirkt jedoch in den späteren Versuchszeiten in allen Konzentrationen nur eine mäßige bis minimale Steigerung der Phagozytoseaktivität. Auffallend ist hierbei, daß gemessen an dem geringen Steigerungsbetrag in den niederen Konzentrationen zwischen 1,5 mcg/ml bis 12,5 mcg/ml die hohen Konzentrationen nur eine relativ geringe Abschwächung der Phagozytoseaktivität erkennen lassen. Selbst in den Konzentrationen von 100 mcg/ml wird zu allen Versuchszeiten die Phagozytoseaktivität der antibioticafreien Kontrolle nur gering bzw. gar nicht unterschritten. So entspricht auch der Phagozytosegrad der Versuchsansätze bis zu 100 mcg/ml in den späteren Versuchszeiten (60 Minuten und 90 Minuten) praktisch dem Phagozytosegrad der Kontrolle. Lediglich im letzten Versuchsabschnitt (90 Minuten) zeigt sich ein Erreichen der maximalen Phagozytose in den meisten Konzentrationen gegenüber dem Phagozytosegrad der Kontrolle.

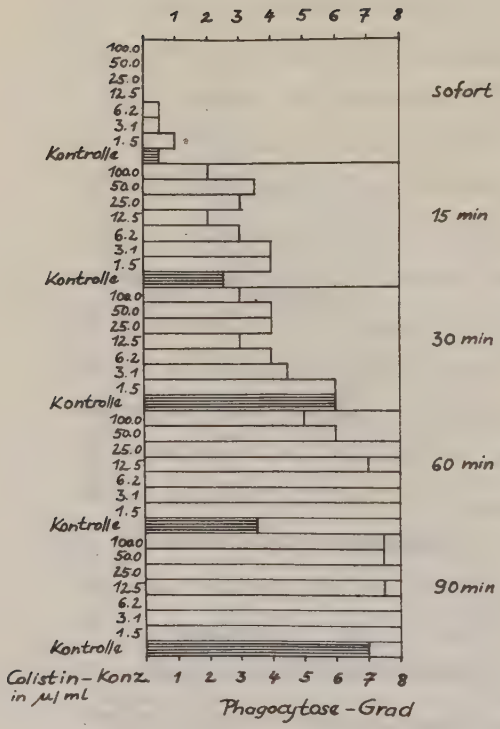


Abb. 24 Phagozytose von E. coli durch Meerschweinchen-leukozyten in Gegenwart von Colistin in Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 100 mcg/ml.

9. Das Colistin zeigt ebenso wie die meisten bisher besprochenen Präparate in den höheren Konzentrationen eine Abschwächung des phagozytosefördernden Einflusses. Auffallend ist bei dieser Substanz, daß in den niederen Konzentrationen zunächst bis zu einer Versuchsdauer von 30 Minuten nur Werte erreicht werden, die in etwa den Kontrollen im antibioticafreien Milieu entsprechen, oder, wie die Versuchsdauer bei 15 Minuten erkennen läßt, die antibioticafreien Kontrollwerte um ein weniges überschreiten. Bei einer mittleren Versuchsdauer von 30 Minuten liegen sogar alle Werte mit Ausnahme der Versuchsansätze mit 1,5 mcg/ml Konzentration deutlich unter dem Phagozytosegrad der antibioticafreien Kontrolle. Dem gegenüber bietet sich in den späteren Versuchszeiten ein gänzlich anderes Bild. So zeigt sich nach einer Versuchsdauer von 60 Minuten eine deutliche Steigerung der Phagozytoseaktivität in den Versuchsansätzen bis zu Colistin-Konzentrationen von 50 mcg/ml gemessen an der antibioticafreien Kontrolle. Nach 90 Minuten liegen fast alle Versuchsansätze in ihren Phagozytosegraden über den Kontrollwerten.

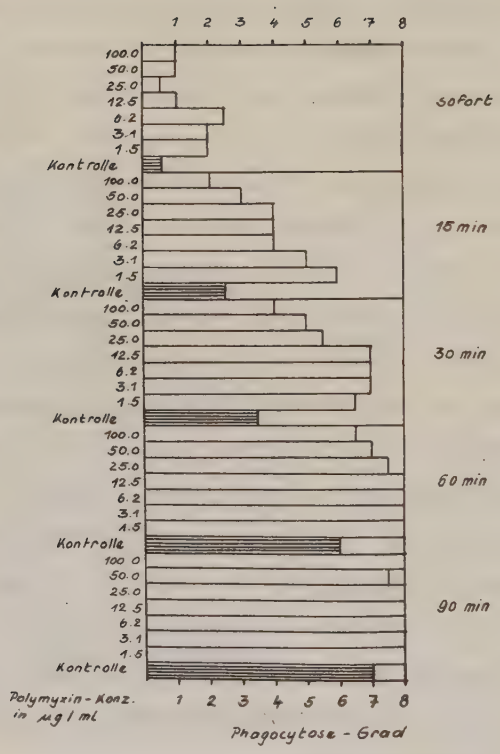


Abb. 25 Phagozytose von E. coli durch Meerschweinchen-leukozyten in Gegenwart von Polymyxin-B in Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis 100 mcg/ml.

10. Polymyxin-B-Sulfat läßt bereits im ersten Versuchsabschnitt, selbst bei Konzentrationen von 100 mcg/ml, eine deutliche Steigerung der Phagozytoseaktivität in den antibioticabeschickten Versuchsansätzen gegenüber der Kontrolle erkennen. Auch hier ist auffallend, wie sehr die niederen Konzentrationen bis zu 6,25 mcg/ml steigernd auf die Phagozytoseaktivität der Leukozyten einwirken. Die hohen Konzentrationen oberhalb 50 mcg/ml bis zu 100 mcg/ml lassen eine deutliche Minderung der Phagozytoseaktivität erkennen, unterschreiten aber mit Ausnahme der höchsten Konzentration im Stadium des 15-Minuten-Versuches in keinem Fall die Kontrollwerte im antibioticafreien Milieu. Besonders eindrucksvoll ist auch bei dieser Substanz die Steigerung der Phagozytose in den Versuchsansätzen mit Konzentrationen von 1,5 mcg/ml bis zu 12,5 mcg/ml zur Zeit des 30-Minuten-Versuchsstadiums. In den späteren Versuchsabschnitten erreichen mit Ausnahme der Versuchsansätze mit Konzentrationen von 50 mcg/ml und 100 mcg/ml alle anderen das Stadium der maximalen Phagozytose.

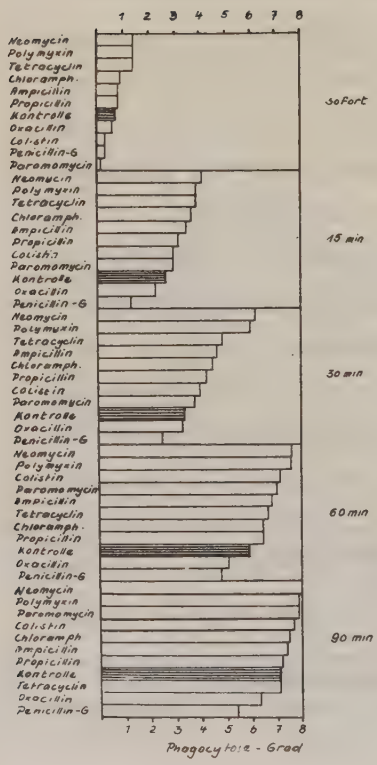


Abb. 26 Die mittlere Phagozytoseaktivität zu verschiedenen Versuchszeiten.

II. Die mittlere Phagozytoseaktivität zu verschiedenen Versuchszeiten.

In Abb. 26 sind zu den verschiedenen Versuchszeiten die einzelnen Antibiotica in jeweils verschiedener Reihenfolge eingeordnet, wobei die Reihenfolge ihres Auftretens durch die errechnete mittlere Phagozytoseaktivität bestimmt ist.

Diese Bewertung wurde wie folgt errechnet: Von jeder Versuchsreihe wurde in den einzelnen Versuchsstadien (sofort, nach 15 Minuten, nach 30 Minuten, nach 60 Minuten und nach 90 Minuten) die Summe der einzelnen Phagozytosegrade der Versuchsansätze (1,5 mcg/ml bis 100 mcg/ml) durch die Anzahl der vorhandenen Versuchsansätze dividiert. Es ergab sich ein rechnerischer Mittelwert, der zwar die allgemeine Phagozytosesteigerung zu dieser bestimmten Versuchszeit ausdrückt, besonders günstige Phagozytosesteigerungen in therapeutischen Konzentrationen jedoch nicht berücksichtigt. Daraus ergibt sich, daß die hier wiedergegebene mittlere Phagozytoseaktivität keinesfalls als ein absoluter Wertmaßstab für die Brauchbarkeit des Antibioticums in Bezug auf die Phagozytoseförderung in therapeutischen Konzentrationen angesehen werden kann.

Die mittlere Phagozytoseaktivität zu verschiedenen Versuchszeiten zeigt, daß die Antibiotica Neomycin, Polymyxin-B, Tetracyclin, Chloramphenicol, Ampicillin, Propicillin in der Reihenfolge ihrer Aufzählung eine Steigerung der Phagozytose gegenüber der antibioticafreien Kontrolle wäh-

rend der gesamten Versuchsdauer erkennen lassen. Die mit den Antibiotica Colistin und Paromomycin beschickten Versuchsansätze zeigen zu Beginn der Phagozytose eine Hemmung des Phagozytoseablaufes. Nach einer Versuchsdauer von 30 bis 90 Minuten war jedoch auch hier eine geringe Beschleunigung der Phagozytose zu beobachten. Oxacillin und Penicillin-G bewirken in der Gesamtwertung der mittleren Phagozytoseaktivität in allen Versuchsabschnitten eine Phagozytosehemmung.

In allen Phagozytoseversuchen war eine deutliche Abhängigkeit der Phagozytosebeeinflussung von der Antibioticakonzentration zu beobachten. Die phagozytosefördernde Wirkung wurde mit zunehmender Konzentration geringer, sodaß bei den meisten Versuchen, außer bei denen mit Polymyxin-B, Neomycin-Sulfat und Tetracyclin, oberhalb einer Grenze von 25 mcg/ml eine Phagozytoseförderung nicht mehr nachweisbar war, bei den Antibiotica Oxacillin und Penicillin-G sogar eine Phagozytosehemmung bestand.

D. Diskussion der Ergebnisse

Vergleicht man die mittleren Phagozytosegrade der verwendeten Antibiotica unabhängig von den Konzentrationen in bestimmten Zeitabständen (sofort, 15 Minuten, 30 Minuten, 60 Minuten, 90 Minuten) während des Versuchsablaufes, so ergibt sich aus den Graden der Phagozytosesteigerung eine gewisse Reihenfolge der Substanzen.

Da die hier wiedergegebenen Werte in jedem Fall auch auf die durch hohe Antibioticakonzentrationen bedingten Phago-

zytosehemmungen eingehen, sind die in der Abb. 26 wiedergegebenen Werte für manche Antibiotica, wie z.B. Tetracyclin und Colistin relativ ungünstig.

Da Tetracyclin in niederen, jedoch therapeutischen Konzentrationen bis zu 6,25 mcg/ml eine starke Phagozytosesteigerung besitzt, darüberhinaus mit steigender Konzentration die Wirkung rasch zurückgeht, ist der Wert für die mittlere Phagozytoseaktivität niedrig. Umgekehrt rücken Antibiotica, wie z.B. das Paromomycin, durch ihre geringe Phagozytosehemmung bei hohen Konzentrationen auf einen vorgeschobenen Platz, obwohl es in den therapeutisch entscheidenden niederen und mittleren Konzentrationen weniger fördernd auf die Phagozytose wirkt, wie das Tetracyclin. Die Höhe des Phagozytosegrades ist daher in Abb. 26 kein absolutes Maß für die therapeutische Wertigkeit, da ja vor allem die niederen Konzentrationen als therapeutisch wirksame Antibioticaspiegel infrage kommen.

Meerschweinchenleukozyten verhalten sich in vitro ähnlich wie Leukozyten von Menschen (STEHR (57)). So können unter dem Vorbehalt der Vergleichbarkeit des in-vitro-Versuches mit der therapeutischen Situation in vivo folgende Schlußfolgerungen gezogen werden.

Eine überhöhte Dosierung von Antibiotica ist außer im Anfang zur Keimhemmung und zur Erreichung hoher Liquor- und Gewebespiegel nicht zu empfehlen, da die Beseitigung der in ihrer Vermehrung gehemmten Bakterien dadurch verzögert wird.

Die Verabreichung von Antibiotica in phagozytosefördernden Konzentrationen sollte lange genug durchgeführt werden, da die Ingestion eines Erregers nicht gleichbedeutend mit seiner endgültigen Vernichtung ist.

Bei überhöhter Dosierung einzelner Antibiotica, insbesondere von Penicillin-G und Oxacillin, ist mit einer Phagozytosehemmung zu rechnen.

Nach den bisherigen Versuchsergebnissen ist es denkbar, daß bei gleichzeitiger Gabe zweier Antibiotica sich die phagozytosehemmenden Einflüsse addieren.

E. Zusammenfassung

In vorliegender Arbeit war mit Hilfe von in-vitro-Phagozytoseversuchen die Frage zu klären, welchen Einfluß zehn in der Praxis gebräuchliche Antibiotica auf die Phagozytoseaktivität von Meerschweinchenleukozyten haben. Es konnte dabei nach in der Literatur vorliegenden Untersuchungen vorausgesetzt werden, daß sich Meerschweinchenleukozyten in Bezug auf die Beeinflußbarkeit durch Antibiotica ebenso verhalten wie menschliche Leukozyten. Zur Untersuchung dieser Frage wurde der in-vitro-Versuch herangezogen, weil er ein exakteres quantitatives Arbeiten und die Ausschaltung interindividueller Einflüsse der Phagozytoseaktivität auszuschließen erlaubt. An den Ergebnissen von 160 dieser Phagozytoseversuche konnte gezeigt werden, daß Antibiotica in therapeutischen Konzentrationen eine Phagozytosesteigerung bewirken. Ausnahmen hiervon machen lediglich Oxacillin

und Penicillin-G, die auch in therapeutischen Konzentrationen sich entweder neutral verhalten oder sogar hemmend auf die Phagozytoseleistung der untersuchten Leukozyten wirken. In höheren Konzentrationen, aufsteigend bis zu 100 mcg/ml, lassen alle Antibiotica eine erhebliche Verminderung der in niederen Konzentrationen vorhandenen Phagozytoseförderung erkennen. Die Antibiotica Oxacillin und Penicillin-G zeigen in gesteigerten Konzentrationen über 25 mcg/ml sogar eine deutliche Phagozytosehemmung gegenüber den antibioticafreien Kontrollen.

Aus den für jedes Antibioticum gefundenen Werten wurde für jeden zeitlichen Versuchsabschnitt ein Wert für die sogenannte mittlere Phagozytoseaktivität ermittelt. In diesen Wert gehen also auch die phagozytosehemmenden Einflüsse der höheren Konzentrationen ein. Ordnet man die Antibiotica für jeden Zeitabschnitt der durchgeführten Versuche nach ihren mittleren Phagozytoseaktivitätswerten, so ergibt sich daraus eine Reihenfolge, die im wesentlichen während des gesamten Versuchsablaufes von 90 Minuten konstant bleibt.

Die ermittelten Ergebnisse werden im Hinblick auf praktisch therapeutische Schlußfolgerungen diskutiert.

F. Literaturverzeichnis

1. ASCHOFF, L.
Das reticulo-endotheliale System.
Ergebn. inn. Med. 26, 1 - 118 (1924)

2. BATCHELOR, F.R., DOYLE, F.P., NAYLER, J. H.C. und ROLINSON, G.N.
Synthesis of penicillin: 6-Aminopenicillanic. Acid in penicillin fermentations.
Nature 183, 257 - 258 (1959)

3. BIZERTE, G. und DAUTREVAUX, M.
A propos de la constitution de la colimycine.
Compt. rend. Soc. biol., Paris, 151, 1888 (1957)

4. BRAUN, O.H., SPECHT, H., LÜDERITZ, O. und WESTPHAL, O.
Untersuchungen über die Endotoxine aus Dyspepsie-Colibakterien.
Zschr. Hyg. Leipzig 139, 565 - 572 (1954)

5. BRAUN, O.H., RESEMANN, G. und STÖCKLE, Ch.
Untersuchungen über die Tierpathogenität der Dyspepsiecolibakterien.
Zschr. Hyg. Leipzig 137, 581 - 610 (1953)

6. BÜCHI, J. und PERLIA, X.
Die Weiterentwicklung der Antibiotica als Arzneimittel.
Antibiotica et Chemotherapia 5, 1 - 164.
Karger, Basel/New York 1958.

7. CHRISTIANSEN, M.
Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe im Darm von gesunden Spankälbern und bei deren Darminfektionen.
Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 79, 196 - 248 (1917)

8. COFFEY, G.L., ANDERSON, L.E., FISHER, M.W., GALBRAITH, M.H., HILLEGAS, A.B., KOHBERGER, D.L., THOMPSON, P.E., WESTON, K.S. und EHRLICH, J.
Biological Studies of Paromomycin.
Antibiotics and Chemotherap., Wash., 12, 730 - 738 (1959)

9. DUDGEON, L.S. und GOADBY, H.K.
Examination of tissues and some observations on blood platelets of rabbits at intervals of 5 minutes, and later, after intravenous inoculations of Staphylococcus aureus and indian ink.
J. Hyg. (Lond.) 31, 247 - 256 (1931)

10. DUGGAR, B.M.
Aureomycin; product of continuing search for new antibiotics.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 51, 177 - 181 (1948)

11. EHRLICH, J., GOTTLIEB, D., BURKHOLDER, P.R., ANDERSON, L.E. and PRIDHAM, T.G.
Streptomyces venezuelae, u. sp., source of chloromycetin.
J. Bact. Baltimore 56, 467 - 477 (1948)

12. FASSIN, W., HEUGEL, R. und KLEIN, P.
Bakteriostase und Bakterizidie als Alternativen des antibakteriellen Chloramphenicoleffektes.
Zschr. Hyg. Leipzig 141, 363 - 375 (1955)

13. FEYEL - CABANES, T.
Chloramphénicol et réaktions inflammatoires.
Arch. internat. pharmacodyn. 100, 219 - 233 (1954)

14. FINLAND, M., COLLINS, H.S., GOCKE, T.M. und WELLS, E.B.
Present status of aureomycin therapy.
Ann. internat. méd. physique, 31, 39 - 52 (1949)

15. FINLAY, A.C. und Mitarbeiter
Terramycin, new antibiotic.
Science 111, 85 (1950)

16. FLEMING, A.
On antibacterial action of cultures of penicillium with special reference to their use in isolation of B.influenzae.
Brit. J. Exper. Path. 10, 226 - 236 (1929)

17. FLOREY, H.W. und Mitarbeiter
Antibiotics.
2 Bände: XV, VII. 1774 S. Oxford University Press, London, New York und Toronto 1949

18. HAGEMANN, E.
Ratte und Maus.
Verlag Gruyter, Berlin, 1960

19. HAGER, H. und STICKL, H.
Antibiotica und Phagocytose.
Zschr. Kinderheilk. 79, 21 - 26 (1957)

20. HAMBURGER, H.J.
Die Technik des Arbeitens mit Phagocyten zu biologischen Zwecken.
In: Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden Abt. IV, Teil 4, 953 - 998.
Urban und Schwarzenberg, Berlin - Wien 1927

21. HEMMER, M.L., NOVAK, M.V. und TAYLOR, W.J.
Effect of antibiotics on phagocytosis in vitro.
Antibiotics and Chemotherap., Wash., 3, 373 - 377 (1953)

22. HOFFMANN, F.A. und v. RECKLINGHAUSEN, F.
Über die Herkunft von Eiterkörperchen.
Zbl. med. Wiss. No 31, 481 - 482 (1867)

23. JORDAN, E.O. und BURROWS, W.
Production of enterotoxic substance by bakteria.
J. Infect. Diss. 57, 121 - 128 (1935)

24. KATO, K.
Occurence of Penicillin-Nucleus in culture broths.
J. Antibiotics, Ser. A 6, 130 - 136 (1953)

25. KATSURA, S., KATSUTA, K., TAMANO, Y., KUSHI, J., ACIKE, T., SHIZU, T., TSURUMA, N., SHIMADA, S., INOUE, M., KAGEYAMA, K., KAMEYAMA, H., SASAGAWA, T., HORI, H., YAMASAKU, F. und SAITO, H.
Die Behandlung der Tsutsugamushi-Krankheit mit ganz kleinen Mengen Antibiotica unter Umgehung des Nachschubs.
Z. ges. Hyg. 141, 351 - 358 (1955)

26. KNOTHE, H. und BUTENBERG, O.
Zur Frage der Temperaturabhängigkeit von Antibiotica gegenüber gramnegativen Darmbakterien.
Zschr. Hyg. Leipzig 141, 315 - 325 (1955)

27. KOYAMA, Y., KUROSASA, A., TSCHUCHIYA, A. und TAKAKUTA, K.
A new antibiotic, colistin, produced by spore-forming soil bacteria.
J. Antibiotics, Tokyo 3, 457 - 458 (1950)

28. KURIHARA, T. und SUZUKI, K.
Studies on the chemical structure of colistin.
Ann. Report Tohuku Coll. Pharm. 3, 1 (1956)

29. LAMANNA, A.
Antibiotici e fagocitosi.
Sperimentale, Firenze 102, 88 - 92 (1952)

30. LINZ, R.
Sur le mécanisme de l'action de la streptomycine; le cas de Mycobakterium tuberculosis.
Ann. Inst. Pasteur, Paris 85, 295 - 307 (1953)

31. LINZ, R. und LECOCQU, E.
Evolution des mélanges de bactéries sensibles et résistantes à la streptomycine (phenomène de Welsch)
Compt. rend. Soc. biol., Paris 145, 143 (1951)

32. LINZ, R. und LECOCQU, E.
Evolution de mélanges artificiels de cellules de Macobakterium tuberculosis sensibles et résistantes à la streptomycine.
Compt. rend. Soc. biol., Paris 145, 149 (1951)

33. LINZ, R. und LECOCQU, E.
Lyse de bactéries sensibles somnises à l'action de la streptomycine.
Compt. rend. Soc. biol., Paris 148, 1302 (1954)

34. LINZ, R. und LECOCQU, E.
Sur certaines altérations de la multiplication des bactéries sensibles provoqu'es par la streptomycine.
Leeuwenhoek, Amsterdam, 22, 33 - 46 (1956)

35. LOMMEL, H.
Zur Beurteilung der Wirkungsweise von Antibiotica.
Arzneimittel-Forsch. 5, 176 - 183 (1955)

36. LONG, P.H.
Current Therapeutics. The clinical use of Aureomycin.
Practitioner, London 167, 74 - 82 (1951)

37. MARTIN, S.P. und CHAUDHURI, S.N.
Effect of bacteria and their products on migration of leukocytes.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. N.Y., 81, 286 - 288 (1952)

38. MERTZ, A.
Behandlungsversuche bei ernährungsgestörten Säuglingen mit Mutaflor.
Mschr. Kinderheilk. 18, 401 - 416 (1920)

39. METSCHNIKOFF, E.
Études sur la résorption des cellules.
Ann. Inst. Pasteur 737 - 769 (1899)

40. METZGER, W.I. und JENKINS, Ch.J.
In-vitro response of enteropathogenic Escherichia coli to various antibiotics.
Pediatrics 6, 929 - 934 (1956)

41. MÜCHTER, H.
Zur Pharmakologie der bastischen Streptomyces-Antibiotica.
Antibiotics and Chemotherap., Wash., 9, 83 - 144, Karger, Basel 1961

42. MUNOZ, J. und GEISTER, R.
Inhibition of phagocytosis by aureomycin.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y., 75, 367 - 370 (1050)

43. MUTH, H.W.
Behandlung bakterieller intestinaler Erkrankungen mit Humatin (Paromomycin)
Therap. Gegenw. 7, 362 - 363 (1961)

44. NÖLLER, G.
Die antibiotische Lokaltherapie der Säuglingsdyspepsie mit Nebacetin.
Zschr. Kinderheilk. 79, 609 - 615 (1957)

45. OCKLITZ, H.W. und SCHMIDT, E.F.
Die Bedeutung pathogener Colistämme (Dyspepsiecoli) für die akuten Durchfallserkrankungen des Säuglings.
Arch. Kinderheilk., Beih. 28, 1 - 106 (1954)

46. PONFICK, E.
Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus.
Virchows Arch. path. Anat. 48, 1 - 55 (1869)

47. PRESINGER, M.
Zum Problem der Antibiotikaresistenz.
Arch. Hyg. (Berlin) 140, 281 - 287 (1956)

48. RAETTIG, H. und BUSE, A.
Elektronenoptisch nachweisbare Formveränderungen von H.influenzae unter Penicillineinwirkung.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 164, 458 - 465 (1955)

49. REBSTOCK, M.C., CROOKS, H.M., COUNTROULIS, J. und BARTZ, Q.R.
Chloramphenicol (Chloromycetin). IV. Chemical Studies.
J. Amer.chem. Soc. 71, 2458 - 2462 (1949)

50. ROBINEAUX, R.
Mouvements cellulaires et fonction phagocytaire des granulocytes neutrophiles; étude dynamique de la phagocytose bactérienne, virale, minérale et cellulaire.
Rev. hémat. 9, 364 - 402 (1954)

51. RUSCHMANN, E.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Penicillintoxicität.
1. Mitteilung. (Der Einfluß des Penicillins auf den graviden Organismus, insbesondere den des Meerschweinchens).
Zschr. Hyg. Leipzig 140, 248 - 263 (1954)

52. RUSCHMANN, E.
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Penicillintoxicität.
2. Mitteilung. (Die Colienteritis des Meerschweinchens).
Zschr. Hyg. Leipzig 140, 264 - 293 (1954)

53. RUSCHMANN, E.
Untersuchungen über die Tierpathogenität des Dyspepsiecoli.
Zschr. Hyg. Leipzig 144, 291 - 297 (1958)

54. SACHAGUCHI, K. und MURAO, S.
A preliminary report on a new enzyme, "Penicillin-amidase".
J. Agric. Chem. Soc. Japan, 23, 411 (1950)

55. STANSEY, P.G., SHEPERD, R.G. und WHITE, H.J.
Polymyxin, a new chemotherapeutic agent.
Johns Hopkins Hosp. Bull. 81, 43 - 54 (1947)

56. STEHR, K.
Beiträge zur Biologie der Salmonella paratyphi B.
I. Phagocytose der Riesenformen von Paratyphus-B-Bakterien, die unter dem Einfluss von LiCl bzw. CsCl entstanden sind.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 173, 213 - 231 (1958)

57. STEHR, K.
Über therapieresistente Enterobakterien.
Ihre Biologie und ihre Bedeutung für die enteralen Infektionen im Säuglingsalter.
Arch. Kinderheilk., Beih. 49, 1 - 123 (1963)

58. STEPHENS, C.R. und Mitarbeiter
Terramycin. VIII.
Structure of Aureomycin and Terramycin.
J. Amer. Chem. Soc. 74, 4976 - 4977 (1952)

59. VONDERBANK, H.
Aureomycin und Achromycin, klinische Wirkungen und deren experimentelle Grundlagen.
Arzneimittel-Forsch. 6, (Beih. 6) 1956

60. WAKSMAN, S.A. und LECHEVALIER, H.A.
Guide to the classification and identification of the Actinomycetes and their Antibiotics.
VII, 246 S: The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1953

61. WEILAND, P.
Zur Virulenzfrage der Colibakterien.
Klin. Wschr. 24/25, 712 - 716 (1946)

62. WILSON, A.T.
Egestion of phagocytized particles by leukocytes.
J. Exper. Med. 98, 305 - 310 (1953)

63. WOODWARD, T.E., SMADEL, J.E. und LEY, H.L.
Chloramphenicol and other antibiotics in treatment of typhoid fever and typhoid carriers.
J. Clin. Invest. 29, 87 - 99 (1950)

64. WRIGHT, siehe bei HAMBURGER
Die Technik des Arbeitens mit Phagocyten zu biologischen Zwecken. In: Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden.
Abt. IV, Teil 4, 953 - 998. Urban und Schwarzenberg, Berlin - Wien 1927.

Nachwort

Mein besonderer Dank gilt Herrn Privatdozenten Dr.med. Klemens Stehr für die Themenstellung und für die laufende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit, bei der er mir jederzeit mit Rat und Tat half.

Herrn Professor Dr.med. Gerhard Weber, dem Direktor der Universitäts-Kinderpoliklinik, danke ich für den Arbeitsplatz im Labor des Institutes und für die Übernahme des Referates dieser Arbeit

F. Lebenslauf

Am 8. August 1933 wurde ich als vierter Sohn des akademischen Malers Rudolf Bendel und seiner Ehefrau Martha Bendel geb. Steinert in Tetschen geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1939 bis 1943 in Tetschen. Vom September 1943 bis März 1945 war ich Schüler der dortigen Oberschule für Jungen. Infolge von Nachkriegsumständen konnte ich meine Schulausbildung erst 1946 an der Oberschule in Dresden-Süd fortsetzen, wo ich im Juni 1952 die Reifeprüfung ablegte.

Bis 1957 bewarb ich mich neunmal vergebens um einen Studienplatz für Medizin an verschiedenen Universitäten Ostdeutschlands. In der Zwischenzeit war ich von 1952 bis 1954 als Hilfspfleger im Kreiskrankenhaus Dippoldiswalde tätig, und von 1954 bis 1956 besuchte ich einen Lehrgang für Arzthelfer an der Medizinischen Fachschule Dresden. Von 1956 bis Oktober 1957 war ich als Arzthelfer im Krankenhaus Dippoldiswalde beschäftigt.

Anfang November 1957 erhielt ich in Berlin-West die Aufenthaltserlaubnis und begann im Winterhalbjahr 1957/58 an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Medizin und konnte nach drei Semestern im Oktober 1959 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im April 1961 die ärztliche Vorprüfung mit Erfolg ablegen. Auch die 6 klinischen Semester belegte ich in München, wo ich am 7. Dezember 1964 das Staatsexamen bestand.

Am 31. März 1958 heiratete ich Fräulein Margarete Genauck.

Vom 1. Januar 1965 bis 31. März 1965 war ich an der Universitäts-Kinderpoliklinik München als Medizinalassistent tätig. Zur Zeit arbeite ich im Kreiskrankenhaus Trostberg/ Oberbayern auf der chirurgischen Abteilung.